

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR L'EXTRAIT DU

CORONILLA SCORPIOÏDES

(Coronille)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Et soutenue publiquement

Le Vendredi 6 Août 1886, à 3 heures

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon CARDOT

Né à Melisey (Haute-Saône), le 16 juillet 1862

AIDE D'ANATOMIE — ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

NANCY

IMPRIMERIE NOUVELLE, 15, RUE DE SERRE

—
1886

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR L'EXTRAIT DU

CORONILLA SCORPIOÏDES

(Coronille)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Et soutenue publiquement

Le Vendredi 6 Août 1886, à 3 heures

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon CARDOT

Né à Melisey (Haute-Saône), le 16 juillet 1862

AIDE D'ANATOMIE — ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

NANCY

IMPRIMERIE NOUVELLE, 15, RUE DE SERRE

1886

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. TOURDES O*.

Doyen honoraire : M. STOLTZ C*.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C*, BACH *.

Médecine légale	M. TOURDES O*, profess.	
Thérapeutique.....	M. COZE *, professeur.	
Clinique interne.....	M. V. PARISOT * prof.	
Clinique obstétricale et accouchements.....	M. HERRGOTT *, profess.	MM. {ROUSSEL *, pr. adj. E. PARISOT, id.
Pathologie générale et Pathologie interne....	M. HECHT, professeur.	M. DEMANGE *, prof. adj.
Physiologie.....	M. BEAUNIS *, profess.	
Anatomie et Physiologie pathologiques.....	M. FELTZ *, professeur.	
Clinique interne.....	M. BERNHEIM, profess.	
Clinique externe.....	M. GROSS, professeur.	
Physique.....	M. CHARPENTIER, prof.	
Anatomie descriptive...	M. LALLEMENT, profess.	
Hygiène	M. POINCARÉ *, profess.	
Médecine opératoire....	M. CHRÉTIEN, profess.	
Clinique externe.....	M. HEYDENREICH, prof.	
Pathologie externe.....	M. WEISS, professeur.	M. BÉCHET, profess. adj.
Chimie médicale et toxicologie.....	M. GARNIER, professeur.	
Botanique et Histoire naturelle médicale.....	M. MACÉ, ag. ch. du cours.	
Histologie.....	M. BARABAN, id.	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SPILLMANN.
E. DEMANGE.
A. HERRGOTT.

MM. SCHMITT.
ROHMER.
BARABAN.

MM. BAGNÉRIS.
MACÉ.

M. BONNET, Secrétaire.

Examineurs de la Thèse :

M. LALLEMENT, *président*; MM. CHRÉTIEN, E. DEMANGE, A. HERRGOTT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON ONCLE, A MA TANTE

A MON COUSIN

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LALLEMENT
Hommage respectueux et reconnaissant de son préparateur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SCHLAGDENHAUFFEN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHRÉTIEN,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. HERGOTT

Témoignage d'affectueuse reconnaissance
Pour le bienveillant intérêt qu'ils m'ont témoigné
dans le cours de mes études médicales

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SPILLMANN

A MES CHEFS DE L'HÔPITAL MILITAIRE

Avant-propos

C'est assurément au règne végétal que revient la plus large part des agents médicamenteux auxquels ont eu recours les thérapeutes de tous les temps. Aussi, quelle plante a échappé aux recherches ? Quelle plante n'a pas eu son époque de vogue ? Depuis plus de six mille ans qu'il y a des hommes et qui s'occupent de guérir, quel sujet justifie mieux que la pharmacologie le fameux « tout est dit » de La Bruyère ? Aujourd'hui, que des méthodes scientifiques ont succédé à l'empirisme grossier, c'est la même tendance qui apparaît, mais avec un cachet nouveau ; la plupart des produits, dont est inondée la thérapeutique, sont des extraits de plantes qui, jadis, ont déjà brillé d'un éclat éphémère et que l'on tire de l'oubli, hélas ! trop souvent sans profit pour ceux qui les absorbent. Parmi ces inventeurs, ou plutôt ces rénovateurs d'agents médicamenteux, d'aucuns donnent, et de bonne foi, la trouvaille comme leur appartenant, d'autres, et c'est le plus grand nombre, ne font que revernir et le savent fort bien. Quoi qu'il en soit, dans ce champ si vaste en apparence, nous n'avons plus guère à inventer, mais seulement beaucoup à retrouver, à préciser, surtout à démontrer.

Un exemple entre mille : vous croyez peut-être que la connaissance des merveilleuses propriétés du *Convallaria maialis*, comme agent cardiaque, est une découverte de notre époque. Si vous ne professez pas un trop grand dédain pour les simplistes de la Renaissance, ouvrez les volumineux commentaires de Dioscoride par Pierre-André Matthiole, ou mieux la traduction française du même ouvrage par Jean des Moulins (Lyon ; Guillaume Rouillé, 1572), à la page 489, vous y lirez ceci : « Les Alemans se servent grandement de ce muguet (car il y en a grande quantité en Alemagne) à plusieurs maladies. Ils disent qu'il *conforte le cœur*, le cerveau et toutes les vertus d'icelui. Pour ce, ils en ordonnent aus paralysies, au haut mal, aus convulsions, aus *tournoiements de teste*, aus *deffaillances* et *batemens de cœur*..... » Au siècle dernier, on ne l'employait plus que comme sternutatoire. Pourtant Rogier (cours complet d'agriculture, t. VI, 1785, p. 731) assure que cette plante est souveraine dans les défaillances et les syncopes, et le botaniste lorrain, Willemet (phytographie encyclopédique ou Flore de l'ancienne Lorraine, Nancy, 1805), l'appelle une « fleur amie du cœur, du cerveau et des nerfs, dont elle augmente le mouvement. »

Le *Coronilla Scorpioïdes* qui fait l'objet de notre travail, et dont le nom prononcé n'éveille même pas un souvenir dans l'esprit des thérapeutes et de bon nombre de botanistes, le *Coronilla Scorpioïdes* a cependant, lui aussi, son histoire, ainsi que le prouvent les détails historiques qui suivent et que nous devons, comme les précédents, à l'obligeance de notre ami le Dr P. Vuillemin, chef des travaux d'histoire naturelle.

Les homœopathes du seizième siècle, qui ne faisaient d'ailleurs que compléter Pline et Dioscoride par les absurdités du Moyen-Age, étaient trop frappés de la ressemblance du fruit de ce *Coronilla* avec la queue d'un scorpion, pour n'y pas

voir la marque de son efficacité singulière contre la piqure de cet animal redouté, et pour ne pas négliger les autres vertus d'une plante revêtue d'une signature aussi claire. Malheureusement, si l'indication de son emploi était des plus nettes, la nature de la plante était moins facile à préciser, et le texte de Dioscoride n'était à ce propos rien moins qu'explicite. Aussi voit-on dès lors, apparaître sur ce sujet, des discussions interminables, et les Scorpioïdes ou « plantes retirant à la figure d'un scorpion » se multiplier à l'infini ; c'est ainsi que l'on voit une Scorpioïde de Dodonée, de Daléchamp, de Matthiole. C'est celle de Matthiole qu'on peut, d'après la figure et la description qu'en donne l'auteur, dans ses Commentaires, le plus sûrement rapporter à l'espèce qui nous occupe, au *Coronilla Scorpioïdes*. Matthiole prétend lui-même avoir vu et décrit la vraie Scorpioïde, celle de Dioscoride et, d'après ce dernier, il ajoute que « cette herbe appliquée donne prompt remède aux piqueures des scorpions ». Ce n'est donc pas d'aujourd'hui qu'il est question de notre *Coronilla Scorpioïdes* en pharmacologie, et s'il y avait, parmi les plantes, une hiérarchie fondée sur l'ancienneté de leur emploi dans l'art de guérir, à coup sûr, celle-là tiendrait une des premières places.

Il y a bien longtemps que les applications de la Coronille et des Scorpioïdes en général, basées sur un grossier empirisme, ont perdu tout crédit. Dans les traités modernes, si nous trouvons notées quelques-unes des congénères de notre Coronille, le nom même du *Coronilla Scorpioïdes* n'y figure nulle part. Seul, Rodet (*Botan. agricole*, 2^e édition, 1872, p. 240), à la prière d'une personne qui croyait avoir observé que le *Coronilla Scorpioïdes* déterminait des accidents chez les bêtes ovines, dit avoir expérimenté l'action de la plante sur un mouton et sur un chien. Il n'a obtenu que des effets purgatifs

sur le chien avec la décoction d'un kilogramme de plante et aucun trouble fonctionnel sur le mouton.

Enfin, M. le professeur Schlagdenhauffen, ayant eu l'occasion d'étudier dans les circonstances rapportées par lui dans un mémoire la graine du *Coronilla Scorpioïdes*, fut frappé de l'action du principe qu'il en retira, principe qu'il prit d'abord pour un alcaloïde, et qui, d'après lui, « produit des effets toxiques sur la grenouille en paralysant rapidement tous les organes ». L'expérimentation en était restée sur cette simple donnée quand, au mois de janvier dernier, nous avons demandé à M. Schlagdenhauffen de vouloir bien nous confier l'étude de cette substance pour en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

En dépit de l'enthousiasme que nous causait la pensée d'avoir à traiter un sujet entièrement neuf, nous ne nous dissimulions pas les difficultés et les obstacles qui, en raison de notre inexpérience, allaient surgir de tous côtés. Le maniement des appareils si délicats, que nécessite l'expérimentation physiologique, l'interprétation des faits toujours complexes et parfois en apparence contradictoires, tout cela nous a mis bien souvent dans un cruel embarras. Que si, absolument seul, sans guide et sans conseils, nous sommes resté trop au-dessous de notre tâche, on ait du moins égard à la difficulté du sujet et aux conditions dans lesquelles nous nous trouvions. Si, au contraire, les résultats que nous croyons avoir obtenus ont quelque valeur, incriminera-t-on la tentative que nous faisons d'introduire, dans la thérapeutique, un nouvel agent qui l'encombrerait sans nul profit? A ceux qui nous feraient ce reproche, nous répondrons qu'il ne convient pas de rejeter un agent médicamenteux, quel qu'il soit, sans l'avoir étudié, sans l'avoir jugé en connaissance de cause, que, dans le cas particulier, en ce qui nous concerne, nous avons expérimenté sans

parti pris, sans enthousiasme exagéré, comme sans scepticisme préconçu, que nous apportons nos résultats tels que nous les avons obtenus, et après les avoir vérifiés autant qu'il nous était possible de le faire; enfin, que nous laissons à d'autres, plus expérimentés, le soin de contrôler, d'approfondir cette étude, d'en tirer des conclusions pratiques certaines.

Nous ajouterons, à notre étude physiologique, un chapitre dans lequel nous rapportons les trop rares observations cliniques qu'il nous a été donné de prendre, avec les quelques conclusions que nous croyons pouvoir en tirer.

Avant de commencer l'exposition de notre sujet, nous tenons à remercier M. le professeur Schlagdenhauffen, qui nous en a inspiré l'idée première;

Notre maître, M. le professeur Lallement, qui nous donne une nouvelle marque de bienveillance, en nous faisant l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse;

M. le professeur Bernheim et M. le professeur agrégé Schmitt, qui ont bien voulu nous fournir l'occasion d'étudier l'action clinique de la coronille, en l'expérimentant dans leurs services;

M. le professeur Beaunis, qui a mis obligeamment son laboratoire à notre disposition;

Enfin, notre ami le docteur Griffé, dont l'aide nous a été souvent utile dans le manuel opératoire de notre travail.

Plan et Division.

I. — Caractères botaniques du coronilla scorpioïdes, et caractères chimiques de son extrait.

II. — Action de la coronille. $\left\{ \begin{array}{l} \text{générale.} \\ \text{sur les tissus.} \\ \text{sur les organes.} \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \text{Circulation.} \\ \text{Respiration.} \end{array} \right.$

III. — Quelques considérations cliniques.

IV. — Conclusions.

Caractères botaniques du *coronilla scorpioïdes*.

Le *coronilla scorpioïdes* appartient aux *Papilionacées-Hedysarées*, sous genre des *coronillées*. Linné place cette plante avec les *Ornithopus* et l'appelle *ornithopus scorpioïdes*. Cette plante annuelle est haute de 1 à 2 décimètres. Les feuilles de la base sont simples, et toutes les autres sont ternées ; elles sont composées d'une foliole terminale fort grande, ovoïde, un peu charnue et de deux folioles latérales, très petites, subsessiles : les stipules sont petites, membraneuses, et soudées ensemble. Elle porte deux à trois fleurs jaunes au sommet d'un pédoncule axillaire.

Les fruits sont constitués par des gousses longues, grêles, glabres, à 5 ou 6 articulations, quelquefois même davantage ; les articulations sont courbées et ont 6 à 8 millimètres de long et 15 décimillimètres de large ; elles renferment des cotylédons coriaces et aplatis.

Cette plante est très répandue dans les provinces du midi de la France, où elle croît sur le bord des champs en Provence, dans le Dauphiné et en Languedoc. On l'a trouvée exceptionnellement dans des régions plus septentrionales et jusqu'aux portes de Nancy.

Caractères chimiques de l'extrait.

Quand on écrase entre les dents une graine de coronille, on perçoit une amertume prononcée et un arôme particulier qui rappelle celui du melilot.

L'eau froide, laissée au contact de la graine pendant un certain temps, lui enlève le principe amer que l'éther et le chloroforme dissolvent moins complètement.

L'éther de pétrole dissout à chaud une huile jaune dans la proportion de 3 à 6 pour 010.

L'éther ordinaire agit de même.

Cette huile contient une petite quantité de cholestérine ainsi qu'il est facile de s'en assurer au moyen de l'acide sulfurique et du chloroforme ou d'un mélange d'acide sulfurique de chlorure ferrique et de chloroforme.

Elle renferme en outre un principe phosphoré soluble dans l'éther.

L'alcool enlève à la graine la majeure partie de son principe amer en même temps qu'une substance cristalline.

Les cristaux débarrassés des principes colorants et d'autres impuretés se présentent sous forme d'aiguilles blanches soyeuses ; chauffés dans un tube, ils se volatilisent et se condensent dans la partie refroidie de l'appareil ; incinérés sur la

lame de platine, ils dégagent une odeur aromatique et disparaissent plus tard sans laisser de résidu. Ce composé est constitué par de la coumarine ou un de ses homologues.

L'extrait alcoolique, repris par l'eau, précipite abondamment par les iodures doubles et semble renfermer un alcaloïde. Mais un examen plus attentif y démontre la présence d'un glucoside.

Cette substance d'une amertume franche, soluble dans l'eau et dans l'alcool, susceptible d'être dédoublée par les acides en glucose et en un produit insoluble, constitue le principe actif de la plante. Jusqu'à présent il n'a pas encore été possible de la préparer dans un degré de pureté suffisant pour déterminer ses caractères chimiques et physiques ainsi que sa composition élémentaire.

Les expériences physiologiques ne se rapportent donc pas à un corps pur, bien défini, mais à l'ensemble des principes contenus dans l'extrait alcoolique de la graine.

C'est cet extrait alcoolique que nous avons administré sous forme de pilules dans les observations cliniques relatées à la fin de notre travail. La solution aqueuse nous a servi pour les injections.

PREMIÈRE PARTIE

Action générale et doses.

Nos expériences ont porté sur deux espèces d'animaux : grenouilles et mammifères (cobayes et lapins).

Nos solutions étaient titrées de façon à contenir par seringue de Pravaz (1 cent. cub. d'eau) 25 milligr. d'extrait ; de plus, elles étaient toujours préparées en très petite quantité et au moment même de nous en servir.

L'absorption de ces solutions nous a paru se faire par toutes les voies mises ordinairement en usage : une grenouille placée dans un cristalliseur contenant 100 centimètres cubes d'eau et 35 milligr. de coronille a succombé avec les symptômes habituels de l'empoisonnement, au bout de vingt-quatre heures, alors qu'une autre grenouille, placée dans le même volume d'eau pure, n'a présenté, au bout d'un temps égal, aucun trouble fonctionnel. L'injection, faite dans toutes les parties du tube digestif, a donné les mêmes résultats mais avec une dose un peu supérieure à celle qui avait été trouvée toxique par voie hypodermique (0,003 dans 2/10 de cent. cub. d'eau).

Dans toutes les expériences qui vont suivre, les injections ont été faites sous la peau.

Sur les grenouilles, avec 2 milligr., voici ce que l'on constate : une fois l'injection faite, l'animal entre dans une période d'agitation à laquelle, cependant, nous n'attachons pas grande importance, parce qu'elle est notée dans presque tous les cas d'expérience de ce genre, et que l'agitation est, en somme, peu sensible. Au bout de quelques minutes, la grenouille se tient tranquille, les pattes fléchies ; pincée ou excitée d'une façon quelconque, elle cherche à fuir. Un quart d'heure après l'injection, elle ne répond plus immédiatement aux impressions, et ne s'agite qu'à la troisième piqûre. — Une demi-heure après l'injection, paralysie complète des réflexes et des mouvements volontaires. En pinçant fortement les pattes postérieures ou antérieures, on n'obtient que de légers tremblements localisés et dus à l'excitabilité musculaire. — Œil insensible. — Le thorax ouvert laisse voir le cœur ne faisant plus aucun mouvement, si ce n'est cependant pour l'oreillette qui bat encore durant quelques minutes, puis s'arrête définitivement ; celle-ci est dilatée et remplie de sang ; le ventricule, au contraire, est diminué notablement de volume, grisâtre, et absolument vide de sang. A ce moment, nous notons les faits suivants avec quatre éléments d'une pile de Gaiffe, et l'échelle graduée de Du Bois-Reymond : au degré 20 de l'échelle, les nerfs et muscles sont inexcitables ; le nerf brachial répond à l'excitation ; il faut aller jusqu'à 27 pour avoir une excitation du sciatique ; à 30, tous les muscles se contractent ; cinquante minutes après l'injection, les nerfs ne sont plus excitables à 40° ; les muscles le sont encore, mais cessent de l'être cinq minutes après.

A une dose bien plus faible, non toxique, on n'observe rien.

A dose massive (7 à 9 milligr.) nous avons observé les phé-

nomènes assez curieux que voici : une grenouille est fixée par des épingles sur une planchette, le thorax ouvert, le cœur mis à nu, on fait sur le dos une injection de 0,0075 ; au bout de six minutes, arrêt du cœur, le ventricule est pâle, exsangue, fortement rétracté ; les oreillettes sont dilatées, remplies de sang. La grenouille, détachée de la planchette, s'agite et fait des sauts, comme à l'état normal ; les réflexes subsistent. Quinze minutes seulement après l'injection, (neuf minutes après l'arrêt du cœur) elle présente les symptômes de paralysie énoncés dans la première expérience ; ces symptômes suivent d'ailleurs la même marche.

Chez les mammifères, voici le type des expériences nombreuses que nous avons pratiquées :

Le cobaye, après une injection de 0,005 à 0,007 millig., ne présente pas d'excitation au début ; il se promène dans le laboratoire, sans manifester la moindre agitation ; au bout d'un quart d'heure, il va se placer dans un coin et se tient tranquille ; il incline légèrement la tête du côté droit, et la relève de temps en temps pour la laisser retomber presque aussitôt. Chassé de cet endroit, il se met à fuir, mais moins facilement qu'à l'état normal, le train postérieur est parésié, se soutient moins bien et rend la marche moins assurée ; de plus, il semble y avoir de l'incoordination des mouvements pour les pattes de derrière ; l'animal s'arrête et le train postérieur s'affaisse définitivement, les deux pattes étalées et écartées, le ventre reposant sur le sol. Dix minutes après (vingt-cinq après l'injection), le train antérieur s'affaisse aussi, et l'animal se couche sur le flanc. A chaque mouvement provoqué ou spontané, les efforts qu'il fait pour se soutenir sur ses pattes, sans pouvoir y parvenir, provoquent, dans tout le corps, une trémulation assez intense, qui ne dure qu'autant que les efforts eux-mêmes. La respiration ne paraît pas très influencée dans son rythme ; les inspirations sont un peu plus profondes ; les battements du cœur sont forts et facilement perçus par le palper. Émission d'urine et de matières fécales : les urines, d'abord blanchâtres, comme à l'état normal, deviennent plus claires, presque incolores. — Pupille dilatée. — Quelques contractions analogues à des mouvements de vomissement, à la suite desquels s'écoule, par la bouche, un liquide

jaune verdâtre, peu abondant. — Mort au bout d'un temps variant entre vingt-cinq et quarante minutes après l'injection.

A l'autopsie, le cœur était parfois encore le siège de battements faibles, qui cessaient en peu d'instants. — Le ventricule gauche contenait une petite quantité de sang fluide; le ventricule droit, plus dilaté, ainsi que les oreillettes, en contenaient davantage. — Les organes n'étaient pas congestionnés, sauf le cerveau qui l'était légèrement et les reins assez fortement, quand la dose de coronille était suffisante (0,007 à 0,008 millig.). — Les nerfs étaient presque toujours inexcitables à 40°, ou du moins perdaient en quelques minutes (5 à 10) leur excitabilité. — Les muscles ont toujours été excitables au même degré, mais ont cessé de l'être chaque fois, assez rapidement.

Chez les lapins, les symptômes observés ressemblent beaucoup à ceux qui viennent d'être décrits, mais présentent en outre certaines particularités qui passent inaperçues chez le cobaye : leur succession suit le même ordre; c'est toujours le repos survenant à un moment donné sans qu'il y ait eu d'agitation notable; l'inclinaison de la tête à droite, parésie, affaissement débutant par le train postérieur, et gagnant tout le corps d'arrière en avant. Mais, point important à noter, la trémulation, à l'occasion des mouvements volontaires, est des plus nettes; de même que l'incoordination dans la marche, c'est de l'ataxie vraie. — La pupille est dilatée. — Les oreilles sont rouges; les vaisseaux en sont turgescents et dessinent sous la peau des arborisations très visibles; comparées à celles d'un autre lapin, leur température paraît, au palper, notablement augmentée. — Émission très abondante d'urines (cinq mictions en trente minutes), d'abord normales, puis absolument claires, et de matières fécales. Pincées, écrasées, les pattes de derrière ne donnent lieu à aucun réflexe : les réflexes existent dans les autres parties du corps, mais sont plus lents, sauf pour les régions dorsales et de la tête. — Écoulement de liquide clair par la bouche après mouvements de vomissement. — Quelques convulsions à la période tout à fait ultime au bout d'un temps variant entre une heure et quarante-cinq minutes, suivant les doses. — Mêmes résultats à l'autopsie. — Ajoutons que la température centrale prise, au moyen d'un thermomètre introduit dans le rectum, n'a pas subi de modification chez les animaux mis en expérience.

Chez l'homme, nous étudierons, dans un chapitre spécial, l'action de la coronille sur l'organisme à l'état pathologique; mais, dans deux cas, comme nous avons eu l'occasion, à la

clinique, de constater quelques symptômes d'empoisonnement au début, ce sont ces phénomènes que nous allons rapporter ici. A la suite de l'ingestion de 1 gr. 10 de coronille, en pilules de 10 centig. chaque, un homme, atteint d'insuffisance mitrale, a éprouvé, environ trois heures après avoir pris la dernière pilule, un engourdissement s'étendant des aines dans les membres inférieurs; cet engourdissement, durant cinq minutes, revenait par accès à une heure ou une heure et demie d'intervalle. Il eut, en tout, six ou sept accès, tant dans la journée que dans la nuit. Même sensation dans les membres supérieurs, à partir des épaules, dans la tête, dans les paupières, dans les joues, dans les lèvres; il ne pouvait facilement ouvrir la bouche. L'engourdissement de la tête suivait immédiatement celui des membres, mais a manqué trois fois. — Pas de douleurs de tête, ni vertiges, ni bourdonnements d'oreilles. — Pas de nausées.

Une deuxième fois, le même malade, après avoir pris huit pilules (de 0,10 centig. chacune), a éprouvé des vertiges, de la faiblesse dans les jambes. — Dilatation notable de la pupille. — Environ six heures après l'ingestion de ces pilules, il a présenté des phénomènes intellectuels, tels que : embarras de la parole, bredouillement, grande difficulté pour construire une phrase, associer les idées, etc.

En outre, presque tous ceux qui ont pris de la coronille, à très peu d'exceptions près, ont eu de la diarrhée parfois intense, et très souvent des nausées, voire même des vomissements. Nous reviendrons d'ailleurs plus amplement sur ces détails, dans notre dernier chapitre.

Nous terminerons celui-ci par quelques mots sur l'élimination de la coronille : le produit que nous avons employé n'a pas de réaction chimique caractéristique, qui révèle sa présence dans un liquide; nous n'avons donc pu nous assurer, *de*

visu, du plus ou moins de rapidité que cette substance met à sortir de l'organisme, ni de la voie qu'elle suit. L'émission abondante d'urines, notée dans nos expériences, la congestion des reins constatée à l'autopsie, semblent indiquer que le rein est la voie d'élimination du principe ; celui-ci est-il modifié ou reste-t-il intact ? Nous ne pouvons rien affirmer.

Voici les doses que nous avons trouvées, toxiques et physiologiques :

DOSE TOXIQUE	DOSE PHYSIOLOGIQUE AGISSANT SUR LE CŒUR A PARTIR DE :
Grenouille : 0 gr. 002 — 0,003	0,0008.
Cobaye : 0 » 005 — 0,006 (300 à 450 gr.)	0,003.
Lapin : 0 » 01 — 0,015	(pour 1800 à 2000 gr.) (du poids de l'animal) 0,006.
Sur l'homme : dose physiologique, à partir de : 0 gr. 40.	
— dose qu'on ne doit pas dépasser : 0,90 — 1 gr.	

Action sur les tissus.

La disparition complète des mouvements volontaires est un des premiers symptômes de l'intoxication par la coronille.

Il nous faut étudier séparément chacun des facteurs qui peuvent entrer en ligne dans la production de ce phénomène.

Nous commençons par le muscle :

Action sur le muscle.

Nous venons de voir, dans le chapitre précédent, que, dans toutes nos expériences, nous avons étudié l'état du muscle au moment de l'arrêt de toutes les fonctions. A ce moment, nous avons trouvé quelquefois seulement chez le cobaye, très rarement chez la grenouille, le muscle inexcitable à la suite de l'absorption d'une dose exactement suffisante pour produire l'empoisonnement; ce n'est qu'au bout d'un temps variable, il est vrai assez court (deux heures au maximum), que, dans ce cas, le muscle finissait par ne plus répondre aux excitants. Avec une forte dose, au contraire, ou en appliquant topiquement le poison, nous avons obtenu, pour le muscle, une inexcitabilité très rapide. Faisons remarquer, avant d'aller plus loin, que les muscles d'une grenouille morte par décapitation

sont susceptibles de se contracter sous l'action galvanique, très longtemps encore après la mort de l'animal.

Voici quelles expériences nous avons faites pour étudier l'action de la coronille sur le muscle; elles comprennent trois séries, et portent toutes sur des grenouilles :

Première série. — *a.* Après curarisation, pour nous mettre à l'abri de l'influence nerveuse, nous disposons deux pattes postérieures d'une même grenouille de façon que les muscles gastrocnémiens de chacune des pattes soient détachés à leur insertion inférieure. Puis, ces muscles sont trempés, l'un dans une solution de chlorure de sodium, l'autre dans une solution de coronille; la durée du bain a varié entre 10 et 20 minutes.

b. Pas de curarisation. Une injection de 0 gr. 50 de liquide, contenant 0,0075 de coronille, est faite sous la peau qui recouvre le gastrocnémien d'un côté; une ligature avait été placée à la partie supérieure de la cuisse, et une section transversale pratiquée au-dessus de cette ligature, pour éviter la diffusion.

Deuxième série. — Ligature de l'iliaque primitive et des vaisseaux cruraux d'un côté après curarisation; introduction d'une canule dans le bulbe aortique et injection, par cette voie, de 0 gr. 60 de liquide contenant 0,008 de coronille.

Troisième série. — Curarisation. Ligature de l'iliaque et des vaisseaux cruraux d'un côté; injection sous la peau du dos d'une dose de substance active variant entre 0,003 et 0,007.

Nous nous sommes servi de la pile de Gaiffe comme moyen d'excitation. Les résultats de ces expériences étaient chaque fois transcrits par la méthode graphique, au moyen du myographe double de Marey. Les voici tels que nous les avons obtenus :

Le gastrocnémien, ayant trempé pendant 20 minutes dans la solution de coronille, ne donne plus aucune contraction, même avec les quatre éléments de la pile; le tracé est représenté par une ligne droite; l'autre, bien entendu, se contracte

et fortement. Le bain ayant duré un quart d'heure, la contraction de la patte empoisonnée est, dès le début, bien moins forte, la hauteur et l'amplitude de la courbe sont notablement diminuées, et, à mesure que se répètent les excitations, elles diminuent de plus en plus et très rapidement, pour cesser au bout de deux minutes et demie. On ajoute alors deux éléments de la pile, et les contractions reprennent pour suivre la même marche progressivement décroissante. Si, au lieu de faire baigner le muscle dans une solution assez concentrée, on a soin de l'humecter seulement avec une solution faible, on obtient au début, des irrégularités dans les contractions, qui augmentent de hauteur, et dont le plateau s'allonge un peu. Mais ce n'est que dans ces conditions qu'on voit ce phénomène, et encore ne l'obtient-on que pendant quelques instants.

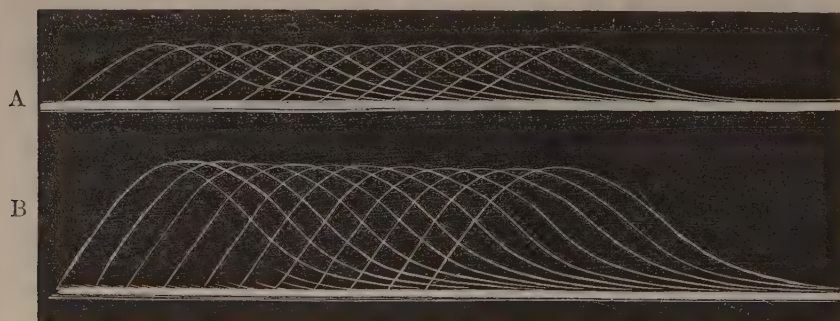
Dans la deuxième série d'expériences, les mêmes phénomènes sont observés, mais présentent moins d'intensité, c'est-à-dire que les courbes de contraction, déjà bien affaiblies dès le début, diminuent de hauteur et d'amplitude, mais d'une façon moins sensible; les deux ordres de courbes semblent garder, tout le temps de leur durée, entre eux les mêmes rapports, et s'affaiblir parallèlement et d'une façon absolument analogue.

Dans la troisième série, à une dose inférieure à 0,003, on n'observe que difficilement des variations sensibles dans la contractilité du muscle sous l'influence de l'électricité, à moins d'attendre qu'un temps relativement long se soit écoulé après l'injection (une heure au minimum), et l'on hésite à rapporter l'affaiblissement observé plutôt à la coronille qu'à des imperfections dans l'expérience. Cette action s'accroît à mesure qu'on augmente la dose de substance injectée; elle peut être mise aussi mieux en lumière par l'artifice suivant : sur une grenouille, nous passons des fils sous les vaisseaux

cruraux des deux côtés, de façon à pouvoir lier seulement dans le cours de l'expérience; les gastrocnémiens sont disposés comme à l'ordinaire; ainsi que cela arrive souvent, l'un des deux muscles se contracte plus fortement que l'autre; alors on lie les vaisseaux de l'autre côté sans rien déranger, et on fait l'injection; de sorte que le muscle dont les contractions sont les plus fortes sera précisément seul atteint par la coronille. Dans ces conditions, nous avons toujours vu la contractilité du muscle empoisonné disparaître plus facilement que celle de l'autre.

Dans ces deux dernières séries d'expériences, nous n'avons jamais noté d'excitation au début de l'empoisonnement; le premier symptôme de l'action de la coronille a toujours été un affaiblissement de la contractilité.

Nous n'avons jamais observé non plus, sauf le cas dont il est question plus haut, de contractions fortes succédant à des contractions plus faibles; l'affaiblissement musculaire a toujours marché d'une façon progressive, graduelle et régulière. On peut se rendre compte de ces faits par l'examen des deux tracés suivants :



Grenouille curarisée. — Injection de 5 milligr. par le bulbe aortique. Tracé pris 10 minutes après l'opération.

B, muscle sain (artère liée). — A, muscle ayant reçu de la coronille.



Même grenouille que précédemment. — Tracé pris 20 minutes après l'injection.

Les expériences faites avec l'appareil de Frédéricq, pour calculer le temps perdu de la contraction du muscle, ne nous ont pas montré de prolongement, au moins sensible, de la période d'excitation latente. Le muscle, qui subit l'action de la coronille, a une courbe de contraction bien moins élevée que le muscle sain; mais, en mesurant exactement le point précis où commence la contraction, on constate que le temps perdu n'est pas sensiblement plus grand pour le premier que pour le second.

En résumé, nous pouvons conclure de l'action de la coronille sur le muscle que :

1° *Sous l'influence d'une dose moyenne (0,003) ou d'une dose très forte (0,006 à 0,008), la contractilité du muscle est affaiblie d'emblée, sans passer par une phase d'hyperexcitabilité; celle-ci ne s'observe que si la solution est très faible et appliquée topiquement;*

2° *L'affaiblissement de la contractilité, qui aboutit plus ou moins lentement, suivant la dose de la substance absorbée, à la paralysie complète, marche graduellement et régulièrement;*

3° *L'élasticité du muscle n'est pas atteinte spécialement et ne disparaît qu'avec la contractilité, ainsi que le prouvent les tracés ci-dessus, sur lesquels on peut voir que la courbe de*

contraction, à toutes les périodes de l'empoisonnement, n'est pas plus allongée que celle du muscle sain.

Action sur les nerfs.

I. Nerfs moteurs. — Nous avons constamment trouvé chez les animaux et presque comme fait initial de l'intoxication une parésie aboutissant à la paralysie complète et gagnant successivement le train postérieur, le train antérieur, en dernier lieu la tête. Nous avons vu aussi, dans le chapitre précédent, comment le muscle lui-même finit par être paralysé, dernier stade de l'action progressivement destructive de la coronille. Avant d'arriver au muscle, nous allons voir que celle-ci atteint d'abord les nerfs et de quelle façon. Dans toutes les autopsies pratiquées à la suite de nos expériences, le nerf a toujours été trouvé inexcitable avant que le muscle ne le devînt. C'était un résultat, mais qu'il fallait éclaircir : il n'était, en effet, pas prouvé par là que la paralysie ressortît au nerf lui-même, et la coronille pouvait bien, par exemple à la façon du curare, n'avoir atteint que les extrémités nerveuses.

Il est d'abord deux faits qu'il est important de faire remarquer :
a) Chez la grenouille, après l'arrêt du cœur et la cessation des réflexes et des mouvements volontaires, les nerfs ont toujours été trouvés excita-
bles; directement avec un assez fort courant, il est vrai (quatre éléments de Gaiffe et le degré 30 de l'échelle de Du Bois-Reymond). Cette excitabilité disparaissait rapidement et sa durée ne dépassait guère cinq minutes, quand la dose injectée était toxique. *b)* Chez les cobayes et les lapins, au contraire, les nerfs, à quelques exceptions près, ont toujours été trouvés inexcitables directement sitôt après la mort; de plus, chez un lapin, dix minutes environ avant la mort, alors que le train postérieur

était hors d'usage, les nerfs qui s'y rendent étaient facilement excitables par application directe du courant, mais la moelle était inexcitable. L'affaiblissement graduel de l'animal tient donc à une action primitive sur les centres.

Ajoutons que la coronille n'agit sur les nerfs qu'à dose toxique, car chez une grenouille, après injection de 0 gr. 001, l'excitabilité à la pression et à l'électricité persistait encore deux heures après l'arrêt du cœur. Et chez un lapin, après injection de 0 gr. 008, l'animal étant affaibli et ne pouvant plus se soutenir sur ses pattes, le passage du courant appliqué sur le nerf sciatique déterminait encore des contractions intenses dans les muscles de la patte postérieure cinq heures après l'injection.

EXPÉRIENCE : Une patte de grenouille est préparée de telle sorte que le nerf qui s'y rend ne tient plus à elle qu'au niveau du point où il pénètre le gastro-cnémien ; puis le nerf est trempé dans une solution de coronille à 0 gr. 025 pour 1 centimètre cube d'eau : au bout de dix minutes, le nerf excité ne produit plus de contraction dans le gastro-cnémien, alors que celui-ci est encore directement excitable.

EXPÉRIENCE : Une grenouille est intoxiquée par une injection de 0 gr. 025 ; dès qu'apparaissent les symptômes, le nerf sciatique est mis à découvert dans sa partie toute supérieure ; à ce niveau il est excitable ; dix minutes après, il n'y a plus de mouvements volontaires ni de réflexes, et le nerf sciatique mis à nu n'est plus excitable qu'à 2 centimètres au-dessous environ du point où l'on avait porté la première excitation.

Nous avons pu suivre ainsi la marche descendante de la paralysie du nerf jusqu'à ce qu'il ne fût plus excitable qu'au niveau du point où il pénétrait dans le muscle.

Il résulte de ce qui précède :

1° Que le nerf lui-même est atteint par la coronille ;

2° Que l'action de cette substance sur les nerfs précède la

paralysie du muscle, mais est consécutive à celle de la moelle ;

3° Que cette action ne se produit qu'à dose toxique ;

4° Qu'elle est centrifuge.

II. Nerfs sensitifs. — Sur une grenouille, après section du sacrum et des os iliaques, nous séparons le train antérieur du train postérieur par une forte ligature portant sur les parties molles à l'exception des nerfs lombaires : puis une injection est faite de 0 gr. 005 dans le train antérieur. Au bout de trente minutes, plus de réflexes, soit à la pression entre les deux mors d'une pince, soit à l'électricité ni dans le train antérieur ni dans le train postérieur ; insensibilité de l'œil. Quand on met la grenouille sur le dos, il se produit quelques mouvements dans les pattes. La sensibilité et les réflexes ont donc disparu avant le mouvement volontaire : celui-ci, du reste, n'existait plus quelques minutes après. Nous devons dire que ces symptômes n'ont été observés qu'avec la dose assez forte de 0 gr. 005 ; au-dessous, les résultats ne sont pas assez nets chez la grenouille.

Chez le lapin auquel nous avons injecté 0 gr. 008, une excitation même peu intense, comme une piqure légère était ressentie cinq heures et demie après l'injection, mais à partir seulement du tiers supérieur de la cuisse ; les parties sous-jacentes étaient insensibles à la pression, même à l'écrasement.

Cependant, on pouvait y provoquer des mouvements volontaires, par exemple en déplaçant l'animal.

De ces faits, on peut conclure *que la sensibilité est atteinte et avant la motilité volontaire, mais pas longtemps avant celle-ci.*

Action sur la moelle et sur le cerveau.

L'action de la coronille sur les centres nerveux ressort nettement des expériences faites pour étudier son action en général.

Ce qui domine la situation c'est, dès que la substance agit, un affaiblissement graduel et successif des fonctions de la vie de relation. Pas d'agitation, au moins sensible, pas d'exagération des réflexes dans la période de début, voilà un fait constant; de plus, les réflexes disparaissent avant les mouvements volontaires: en voilà un deuxième, qui, rapproché du premier, nous permet de conclure que le *cerveau n'est atteint qu'après la moelle*. Poussant plus loin l'analyse des phénomènes que nous observions, nous avons institué une série d'expériences dont voici le type:

Sur une grenouille, une injection est faite de 25 décimillig. de substance active: dès que l'intoxication a commencé, c'est-à-dire quand les deux membres postérieurs de l'animal sont paralysés, nous sectionnons la moelle vers le milieu de la région dorsale: le bout inférieur, soumis à l'influence d'un courant électrique, ne donne lieu à aucune réaction dans les régions qu'il commande, tandis que les nerfs qui s'en échappent, répondent à l'excitation; le bout supérieur, avec le même courant, donne des contractions des parties antérieures; dix minutes après, l'excitation du bout central donne un résultat négatif; nous sectionnons alors la moelle au niveau des bras, et, en électrisant l'extrémité supérieure, nous obtenons encore des contractions dans la tête.

L'inexcitabilité de la moelle a marché *de bas en haut*. Ce résultat, on pouvait le déduire a priori de la marche même de la paralysie qui va, comme on l'a vu, d'arrière en avant. Chez les grenouilles, le cœur qui est sous la dépendance de ses ganglions auto-moteurs bien plus que des autres centres, est atteint indépendamment de ceux-ci; chez les mammifères, il n'en est plus de même, et le cœur, comme la respiration, s'arrête à la période ultime par l'invasion progressive de la paralysie des centres. Nous n'avons jamais constaté de convulsions, si ce n'est à la phase toute dernière de l'empoisonnement; ceci est en rapport avec la règle presque générale,

d'après laquelle une substance éméto-cathartique n'est pas convulsive.

Chez l'homme, nous avons noté une fois des phénomènes intellectuels, alors que les symptômes de parésie étaient insignifiants ; mais nous ne pouvons rien conclure de cette unique observation, tandis que, chez les animaux, la marche que nous avons indiquée est absolument constante.

DEUXIÈME PARTIE

Action sur la circulation.

Lorsque, en étudiant sur quelques animaux l'effet de la coronille, M. le professeur Schlagdenhauffen constata la paralysie rapide de tous les organes, ce qui le frappa davantage fut l'action de la substance sur le cœur, lequel lui parut s'arrêter en systole. C'est en partant de là qu'il nous donna l'idée d'étendre à la clinique notre expérimentation et d'approfondir en même temps chez les animaux ce fait curieux constaté sur le cœur.

En prenant, comme toujours, notre point de départ dans l'action générale, nous observons les mêmes phénomènes que ceux qui nous avaient été indiqués, et chez la grenouille le cœur a, dans chaque expérience, été trouvé vide de sang et rétracté dans la région ventriculaire; les oreillettes au contraire étaient distendues et pleines de sang: bien plus, l'excitation du ventricule par l'électricité donnait un résultat négatif, alors que les oreillettes se contractaient encore et très nettement.

Chez le cobaye et chez le lapin, la diminution de volume des ventricules et l'absence de sang dans leurs cavités étaient moins sensibles à dose simplement toxique ; il fallait pour observer ces phénomènes des doses très fortes (0,03 environ) et encore ne les pouvait-on constater, mais bien nettement alors, que pour le ventricule gauche.

Voilà le fait primordial, essentiel, d'observation facile et constante. Restait à l'analyser et surtout à l'interpréter. Nous allons exposer ce que nous avons obtenu avec quelques-unes des expériences longues et nombreuses que nous avons instituées pour tenter d'arriver à ce résultat. Cette partie de notre travail comprend deux chapitres.

1° Action sur la circulation des animaux à sang froid (grenouille).

2° Action sur la circulation des animaux à sang chaud (cobayes et lapins).

I. — Sur le cœur de la grenouille. — Nous avons tout d'abord, dans une première série d'expériences, étudié d'une façon générale l'action de la coronille sur le cœur de la grenouille, en variant les doses de solution injectée.

Ce qui frappe à première vue sur tous nos tracés, c'est à un moment donné la prédominance de la systole sur la diastole, puis le ralentissement du cœur, puis, à une troisième période, de longs arrêts diastoliques alors que les systoles devenues bien moins fréquentes et irrégulières sont encore très fortes et atteignent même parfois une hauteur double de celle qu'elles présentent à l'état normal, enfin à une dernière période qui dure très peu, la courbe systolique diminue elle-même et le tracé se termine par une ligne droite.

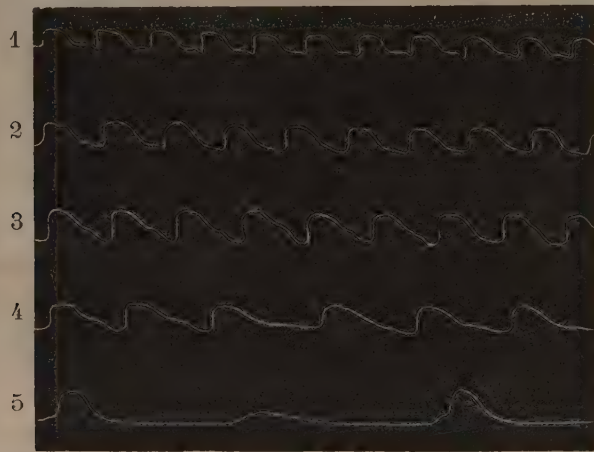
Dès le début de nos observations, nous nous trouvons de par ces arrêts diastoliques en contradiction avec les résultats

donnés par l'autopsie à savoir l'aspect du cœur qui dénote, à n'en pas douter, un arrêt systolique : nous verrons plus tard comment on peut interpréter et rapprocher ces deux faits, en apparence seulement, contradictoires.

Cet aperçu général de nos tracés étant donné, nous pouvons, en les étudiant de plus près, entrer plus avant dans le détail des faits qui s'y trouvent reproduits : Depuis la dose minima de 8 décimilligr. jusqu'à celle de 7 milligr., c'est à peu de chose près la même succession de faits, plus ou moins accentuée, plus ou moins précipitée, mais les mêmes phénomènes se reproduisent dans tous. A dose massive, c'est-à-dire de 7 à 10 milligr. l'empoisonnement marche d'un pas si rapide que c'est à peine si l'on peut reconnaître sur les tracés la caractéristique de l'intoxication par la coronille : ce qui domine alors, c'est d'emblée ou dans l'espace de quelques secondes un affaiblissement du muscle cardiaque, lequel s'arrête au bout de trois ou quatre minutes sans avoir eu le temps de fournir quelques systoles à amplitude remarquable comme cela s'observe encore tout près du terme ultime dans l'action d'une dose faible ; c'est en somme une sorte de coup de massue appliqué sur le cœur, et ces conditions ne sont pas du tout favorables à l'observation minutieuse des faits ; nous ne nous y arrêterons donc pas davantage.

A une dose variant entre 8 décimilligr. et 6 milligr., voici ce que l'on observe : au bout d'un temps qui oscille entre quatre minutes et cinquante secondes, les battements se ralentissent légèrement ; une fois seulement nous avons constaté une augmentation de leur fréquence ; la courbe se modifie, la ligne d'ascension devient moins brusque, elle n'est plus verticale dans le dernier quart de sa hauteur environ, et à partir de là elle s'arrondit, le plateau systolique de rectiligne devient curviligne et s'unit à la ligne de descente par un angle

arrondi. Souvent, mais pas d'une façon constante, les courbes diminuaient aussi et sensiblement de hauteur et d'amplitude, pendant une ou une minute et demie, nous ne nous expliquons pas bien cette diminution que nous avons attribuée tout d'abord à la seule injection; en injectant de l'eau pure à des grenouilles. nous n'avons jamais constaté ce phénomène qui nous a paru coïncider généralement avec l'administration de doses inférieures à 4 millig.



Tracé du cœur d'une grenouille. Cardiographe de Marey.

1. État normal. — 2. Une minute après injection de 0,003. — 3. 3 minutes après.
4. 6 minutes après. — 5. 15 minutes après.

Bientôt la forme curviligne de la systole s'accroît et la courbe s'allonge; elle empiète sur la diastole au point que celle-ci n'est plus pour ainsi dire marquée que par un petit soulèvement lequel n'est autre que la contraction de l'oreillette. Cette dernière contraction s'accroît elle-même, et, à peine apparente sur certains tracés normaux, elle se montre nettement dès que s'affirme l'action de la coronille. Ce n'est pas tout, la hauteur et l'amplitude de la courbe augmentent de plus en plus jusqu'à s'accroître souvent d'un tiers, parfois du

double... Renforcement et ralentissement des battements du cœur s'en vont ainsi croissant durant un temps qui varie avec les doses, l'obliquité de la courbe systolique devient telle que sa longueur est quatre à cinq fois plus grande que celle de la diastole; quant au nombre des battements, il décroît graduellement et par série de tours du cylindre; ainsi sur un tracé nous avons pour les trois premiers tours (état normal): 47, 46, 47; une injection de 6 milligr. est faite au milieu du troisième tour; pendant quatre minutes, le nombre des battements se tient entre 45 et 44 par tour, puis pendant les quatre minutes qui suivent entre 23 et 19, puis entre 10 et 8, entre 7 et 4: alors le nombre augmente un peu et remonte à 7 pour arriver après quelques oscillations à 2 et enfin à 0.

Reprenons maintenant les qualités de hauteur et d'amplitude de la courbe et voyons ce qu'elles sont devenues pendant ce ralentissement. Elles suivent une marche analogue, c'est-à-dire, qu'après avoir augmenté graduellement, elles diminuent, mais irrégulièrement; ce n'est pas toutefois, sans avoir fourni sur bon nombre de tracés, un phénomène assez curieux qui consiste dans le dédoublement de la systole ventriculaire, celle-ci semble en quelques endroits, s'effectuer en deux fois; nous avons constaté (ceci ne s'observe qu'avec de très fortes doses: 7 à 10 milligr.) une série de trois ou quatre ondulations, qui, après le soulèvement dû à l'oreillette, remplaçaient la courbe systolique ordinaire. Une fois le ralentissement bien établi et dès qu'il devient plus sensible, dans le tracé que nous citons plus haut par exemple, dès que le nombre des battements est tombé de 47 à 19, le renforcement est moindre et fait même placé à une diminution; néanmoins la courbe conserve toujours sa forme. Du reste, cette diminution dans l'énergie des systoles est de courte durée et les contractions

du ventricule, reprennent leur force primitive, voire même une force supérieure : c'est alors que l'on observe un des faits les plus curieux de l'action de la coronille sur le cœur : les systoles sont de plus en plus espacées les unes des autres, mais pas d'une façon régulière, on en voit deux, trois, quatre jusqu'à dix, se succéder fortes et amples, puis vient un repos que suit une systole faible, une nouvelle pause et encore une suite de systoles fortes et faibles et de moments d'arrêt. Mais ce qu'il importe de remarquer et de mettre en relief, c'est qu'à la période ultime, alors qu'on pourrait croire à un arrêt définitif du cœur en raison de la cessation des battements ayant duré une, deux et même trois minutes, ou de l'apparition de systoles de plus en plus faibles, on voit brusquement survenir une contraction semblable à celles qu'on observait au plus beau moment de la période de renforcement.

Quand l'irrégularité dans les contractions apparaît, si l'on examine le cœur, on voit que le ventricule ne se laisse plus distendre comme à l'état normal ; au moment de sa diastole, au lieu de devenir rouge dans toute son étendue par la réplétion de ses sinus, c'est seulement une partie de la cavité (vers la base) qui se remplit ; la pointe prend encore part aux contractions, mais paraît résister à la distension. Enfin quand le cœur s'arrête définitivement, le ventricule est dur et exsangué.

Cherchons maintenant à interpréter le mode d'action sur le muscle cardiaque. Est-il influencé directement, en dehors de toute intervention centrale ou nerveuse ? ou n'est-il atteint que par l'intermédiaire du système nerveux ? Déjà par analogie on était en droit de soupçonner une action directe et topique, puisque les muscles, nous l'avons vu, subissent l'action de la coronille directement et pour leur propre compte. Cependant il fallait préciser davantage et voir si dans le mode

de cette action il n'y avait pas des différences, puisqu'en somme, surtout chez la grenouille, le cœur possède une vitalité particulière indépendante du système central qui régit les autres fonctions.

En premier lieu, nous devons rappeler un fait énoncé déjà dans notre chapitre, sur l'action générale, c'est le suivant :

Avant même que les centres encéphalo-médullaires paraissent en ressentir quelque effet, le cœur chez la grenouille est toujours :

1° Influencé dans son rythme ;

2° A très forte dose complètement arrêté.

Ce qui le prouve, c'est la persistance des réflexes et des mouvements volontaires dans les deux cas.

Que ces deux effets soient dus à une action spéciale et topique sur la fibre musculaire, c'est ce qui nous paraît le plus probable. Cependant le système nerveux paraît atteint lui-même ; en effet, en étudiant et analysant l'état des pneumogastriques qui, comme on le sait, sont les seuls nerfs fournissant au cœur chez la grenouille, voici ce que nous constatons :

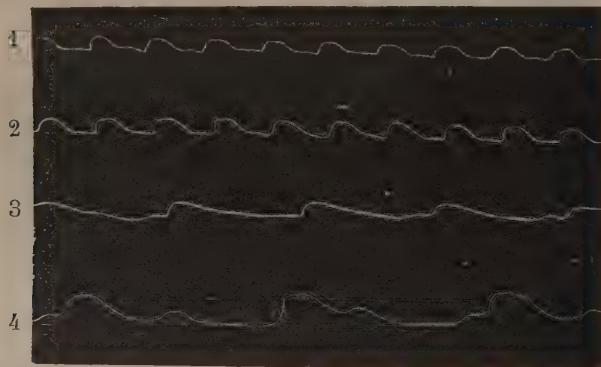
Sur une grenouille, nous recherchons à quel degré de l'échelle de Du Bois-Reymond, il faut amener la bobine induite pour avoir une excitation et nous trouvons 32° ; nous faisons alors une injection de 1 milligr. de coronille ; puis, dès que se produit une légère tendance au ralentissement des battements du cœur, nous excitons de nouveau le pneumo gastrique, nous sommes encore obligé d'aller jusqu'au degré 32, mais le résultat produit est plus sensible qu'à l'état normal : l'arrêt est plus long.

Que s'est-il passé ? Le muscle est-il devenu plus docile à l'influence nerveuse ou bien les fibres excitatrices que contient le pneumo gastrique sont-elles paralysées, laissant ainsi aux fibres modératrices toute liberté d'action ? A ne considérer

que le second fait qui va suivre, nous pencherions plutôt vers la deuxième hypothèse, et nous serions tenté d'admettre un commencement de paralysie portant sur une partie des fibres du pneumo gastrique, car bientôt les excitations produiront de moins en moins d'effet jusqu'à ce que le vague finisse par être complètement inexcitable; à ce moment et pour qu'on n'incrimine pas la fatigue du nerf, nous excitons l'autre pneumo gastrique, que nous trouvons de même inexcitable. Il y a donc paralysie.

A dose forte (à partir de 4 milligr.), nous n'observons plus cette sorte de paralysie en deux temps; l'excitabilité du nerf est diminuée d'emblée, sitôt que s'affirme l'action de la coronille sur la circulation, et disparaît rapidement.

Le cœur de la grenouille peut battre après la destruction du système nerveux, et si la section des pneumo gastriques modifie le rythme cardiaque en renforçant et ralentissant au début et d'une façon très régulière les contractions, l'organe n'en continue pas moins ses battements durant trois heures et plus, ainsi que nous l'avons vérifié.



Grenouille. Cardiographe de Marey. Section des deux pneumogastriques.
1. État normal. — 2. Après section des nerfs. — 3. Dix minutes après injection de 0,00125. — 4. Vingt minutes après.

Or, après section des pneumo gastriques, puis injection de

coronille à quelque dose que ce fût, les tracés que nous obtenions ne ressemblaient en rien à celui fourni par le cœur d'une grenouille normale dont les pneumo gastriques n'existent plus. Nous avons retrouvé, à part une moindre irrégularité, les mêmes variations du rythme et des caractères de la systole que dans les expériences où le système nerveux était laissé intact.

Nous aurions voulu étudier plus minutieusement l'action de la coronille sur le cœur en nous mettant à l'abri de l'influence des ganglions auto-moteurs, et nous avons pensé nous trouver dans ces conditions en employant le sulfate d'atropine. Mais, en présence du peu de certitude que donnent les auteurs à l'égard de cet agent comme paralysant le système ganglionnaire auto-moteur, en présence des résultats peu certains que nous avons obtenus nous-même, nous avons renoncé à poursuivre nos expériences dans ce sens.

Voici tout ce que nous avons pu constater sur le muscle cardiaque proprement dit :

Le ventricule détaché des oreillettes, au-dessous du sillon auriculo-ventriculaire, ne contient plus de ganglions et bat rythmiquement sous l'influence d'excitations électriques. En ayant soin de laisser tomber de temps en temps quelques gouttes de NaCl, pour éviter le dessèchement, on voit ces contractions continuer encore trente-cinq minutes après la section du ventricule. Or, après instillation de 5 gouttes de solution, représentant 0,00125 de coronille, nous n'avons plus obtenu le moindre battement rythmique au bout de sept minutes.

En résumé, quelle idée devons-nous avoir de l'action de la coronille sur le cœur de la grenouille ? D'après ce qui précède, voici quelle opinion nous avons cru pouvoir nous en faire : le muscle est atteint pour son propre compte, indépendamment du système nerveux, ainsi que le prouvent les tracés pris après destruction de celui-ci. Mais si la plus large part lui revient dans les troubles que présente la circulation,

le système nerveux y entre-t-il pour quelque chose? Nos expériences sur l'excitabilité des nerfs vagues sembleraient le prouver. Cependant, chez la grenouille, la coronille porte toujours son action sur le cœur avant d'arriver aux centres encéphalo-médullaires. Y aurait-il une exception pour le seul centre circulatoire? Ou bien se produirait-il une modification du muscle telle que celui-ci ne réponde plus à l'excitation du nerf? Il y a là un fait obscur que nous ne pouvons éclaircir. Nous avons néanmoins la conviction que tous les phénomènes constatés sur le cœur sont dus à une action directe, topique de la coronille sur lui; et quelle est cette action? *Une augmentation de la tonicité.* En effet, nous avons vu le cœur renforcer notablement ses systoles, son contact avec les cuillers du cardiographe devenir plus intime, le soulèvement qu'il leur communique plus brusque et plus prolongé; de plus, il semble se prêter moins facilement à la distension par le liquide sanguin, devenir rigide tout en conservant une énergie telle que la hauteur des courbes de systole est doublée à certains moments; la quantité de sang que contient le ventricule, diminuant de plus en plus, en raison même de cette rigidité, les systoles finissent par s'arrêter : c'est ce qui explique les longs arrêts que l'on peut voir sur nos tracés et qui paraissent en contradiction avec l'état actif du cœur, sur lequel nous venons d'insister. La diastole s'effectuant très difficilement, pour la même cause, l'oreillette a toutes *les peines du monde* à faire passer un peu de sang dans le ventricule; aussi ce passage du liquide d'une cavité dans l'autre s'effectue-t-il très lentement, et continue jusqu'à ce que l'irritabilité du ventricule, mise en jeu, réagisse et donne une contraction. En poussant les choses plus loin, on peut s'expliquer et l'irrégularité et la diminution, jusqu'à disparition complète des systoles.

Mais, dernier point à exposer : comment se fait-il que le cœur, muscle assimilable aux autres, se comporte de si différente façon, et voie sa tonicité augmenter, alors que ceux-ci sont graduellement et progressivement paralysés, sauf, parfois, au début de l'expérience, et dans le cas cité plus haut, c'est-à-dire quand on applique la coronille avec les précautions que nous avons dites (*Voir le Ch. sur l'action musculaire*). Cela tient sans doute à ce que la coronille, une fois absorbée, est portée directement au cœur, qui la reçoit ainsi de première main ; cela tient encore et surtout à la texture même du cœur de la grenouille, lequel est constitué par des sinus que remplit le sang et, par ce fait, au contact intime et sans intermédiaire de la substance avec la fibre musculaire. Aussi bien, le cœur lui-même finit par devenir inexcitable, puisque, une fois son arrêt devenu définitif, il reste insensible à l'électricité.

Nous concluons en disant que la coronille produit :

- 1° *Une inexcitabilité inexpliquée des pneumo gastriques ;*
- 2° *Le ralentissement, le renforcement et à une période plus avancée l'irrégularité des systoles cardiaques ;*
- 3° *Une action directe sur la fibre musculaire du cœur, à laquelle sont dus probablement les phénomènes constatés.*

II. **Sur le cœur des mammifères.** — Chez la grenouille, le cœur est toujours influencé, et même, dans certains cas, arrêté complètement, alors que le système nerveux central paraît indemne ; nos observations nous ont donné, au contraire, des résultats opposés chez les mammifères ; et ici, bien que le rythme cardiaque se soit généralement trouvé influencé assez rapidement, les battements n'ont jamais été arrêtés avant que les symptômes nerveux se fussent généralisés ; en outre, même à dose non toxique, les modifications cardiaques ont apparu,

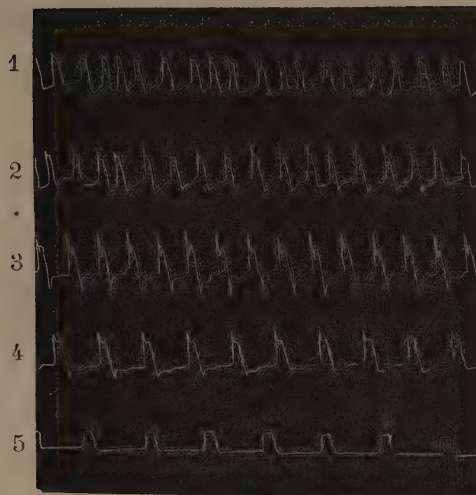
en même temps que certaines manifestations centrales, telles que : incoordination, hésitation dans la marche, ou se sont montrées peu avant celles-ci.

La différence est donc bien nette et tranchée entre les deux ordres d'animaux; en ce qui concerne l'action de la coronille sur le cœur. Nous pouvons dès maintenant et, avant d'entrer dans le détail des expériences, avancer que chez les mammifères les troubles apportés dans la circulation reconnaissent surtout une cause centrale. Evidemment, en procédant par analogie, et partant de ce que nous avons observé pour les grenouilles, nous pouvons croire aussi à une action directe et topique sur la musculature cardiaque; que cette action soit secondaire et plus difficile à démontrer en raison de la moindre *vitalité* des tissus des animaux à sang chaud, nous ne le contestons pas, mais nous croyons qu'elle existe.

Nos expériences ont porté sur le cobaye et le lapin; pour le premier, nous avons eu recours à un manuel opératoire assez compliqué, mais qui donne d'assez bons résultats, voici comment nous procédions :

La trachéotomie était d'abord pratiquée, puis la respiration artificielle établie; ceci fait, le thorax était ouvert et le cœur mis à nu, en prenant le soin de lier les artères intercostales pour éviter l'hémorrhagie.

A l'examen d'un tracé obtenu de la sorte, ce qui frappe tout d'abord, c'est la régularisation notable apportée dans le rythme cardiaque : les battements du cœur qui, chez le cobaye, sont assez irréguliers, le deviennent beaucoup moins quelques minutes après l'injection; en même temps ils sont plus forts, le plateau diastolique change d'aspect, comme on peut le voir sur le tracé suivant :



Cobaye. — Cardiographe à pinces.

1. État normal. — 2. Une minute après injection de 0,005. — 3. Huit minutes après l'injection. — 4. Douze minutes après. — 5. Vingt minutes après.

Sitôt la ligne de descente terminée, il se produit un petit crochet, indice d'une contraction nouvelle, puis une ligne très obliquement ascendante et ondulée qui représente la diastole; la systole se produit alors brusque, forte, sous forme d'une ligne verticale, puis la ligne de descente est elle-même interrompue par un crochet qui, accentué au début de l'action de la coronille, diminue et finit par disparaître, pendant que le même phénomène se produit pour la diastole, si bien qu'à un certain moment on a un plateau diastolique plus allongé, ondulé, et légèrement oblique et un plateau systolique moindre; les contractions cardiaques ont alors dépassé leur maximum et leur force diminue; elles décroissent graduellement et ne présentent jamais les irrégularités que nous avons notées pour la grenouille. Au moment où l'on constate la régularisation des battements cardiaques, on interroge l'excitabilité du pneumo gastrique et elle est trouvée légère-

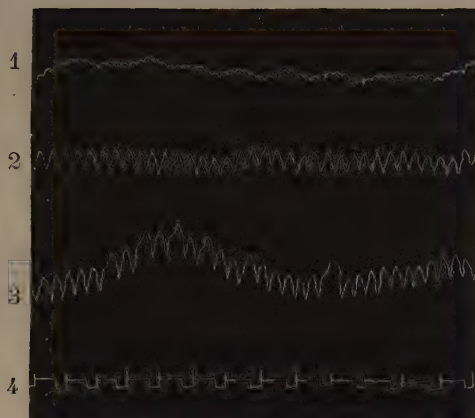
ment augmentée; quand la longueur de la diastole paraît accrue ainsi que la hauteur des contractions, cette excitabilité diminue et disparaît au bout de quatre à cinq minutes.

Après section des deux pneumogastriques et injection de coronille, les battements du cœur ne sont pas renforcés, mais nettement et très rapidement ralentis. D'après cela, il paraît donc y avoir au début paralysie des centres et nerfs excitateurs, ainsi que le prouve l'effet plus grand produit par l'excitation du nerf vague, puis paralysie des agents modérateurs: si, à ce moment, on n'observe pas d'accélération, c'est que toute influence nerveuse est alors détruite et que le muscle commence lui-même à être atteint.

Nous ne pouvions pas, pour étudier l'action sur le muscle proprement dit, nous mettre à l'abri de son système automateur; aussi en sommes-nous réduit à nous rapporter aux expériences faites sur la grenouille.

Nous n'avons jusqu'alors pas prononcé le mot de dose; c'est que, depuis la dose minima (3 milligr.) agissant sur le cœur, jusqu'à la dose toxique et même au-delà, les effets observés sont identiques et présentent seulement une marche plus rapide. A dose massive, cependant (15 milligr.) les accidents paralytiques dominent la scène et les battements du cœur sont d'emblée considérablement affaiblis et ralentis.

Chez le lapin, nous avons employé l'appareil de Franck, qui permet d'enregistrer en même temps le rythme, le nombre des contractions cardiaques et la pression sanguine. Les qualités de la contraction peuvent être appréciées sur le tracé suivant:



Pression sanguine. — Lapin de 1,932 gr. Injection de 0,0075.
 1. Tracé normal. — 2. Cinq minutes après l'injection. — 3. Dix minutes après.
 4. Interrupteur à secondes.

Quant à la pression sanguine, voici ce que nous avons obtenu :

I. — Sur un lapin de 1,953 gr., la pression prise par la carotide donne, après injection de 1 centigr. de coronille :

Pression normale.....	10 degrés	
— après 9 minutes.....	12	—
— — 10 —	11	— 1/2
— — 12 —	13	—
— — 15 —	14	—
— — 15 1/2	15	—
— — 16 —	12	— 1/2
— — 20 —	10	—

et elle décroît alors assez rapidement.

II. — Lapin de 1,932 gr. La pression normale est à 6 degrés. — Après injection de 7 milligr. de coronille, on arrive :

Au bout de 8 minutes, à.....	8 degrés 1/2	
— 10 — à.....	10	—
— 12 — à.....	10	— 1/2
— 15 — à.....	11	— 12
— 16 — à.....	12	—

puis elle tombe brusquement à 7, à 5, à 4.

En détachant l'animal de l'appareil, on s'aperçoit qu'il y a des caillots dans la canule qui communique avec la carotide.

III. — Lapin de 1,872 gr. — Injection de 85 décimilligr.

Pression normale.....	8 degrés
— au bout de 5 minutes...	entre 9 et 10 degrés
— " " 7 " ...	entre 11 et 12 —
— " " 10 " ...	13 —

La pression baisse encore subitement grâce à des caillots qui obturent la canule.

En résumé, chez les mammifères :

1° *L'action de la coronille sur le cœur reconnaît pour cause prédominante une influence sur les centres, et pour cause secondaire, une influence sur le muscle lui-même ;*

2° *L'action sur les centres porte d'abord sur les excitateurs, puis sur les modérateurs ;*

3° *L'action sur le muscle entre comme facteur important dans le renforcement de la contraction du cœur, en augmentant probablement, comme chez la grenouille, sa tonicité musculaire.*

Action sur la respiration

Nous avons étudié directement la respiration, après injection de coronille, sur le cobaye, en pratiquant la trachéotomie, et faisant respirer l'animal au moyen d'un tube de caoutchouc adapté à une canule, dans un réservoir assez grand, dont l'air pouvait se renouveler par un autre tube, et qui communiquait en outre avec un tambour à aiguille enregistrant les mouvements de la respiration. Nous n'avons, de la sorte, *pas noté de modi-*

fication du rythme; le nombre des mouvements respiratoires demeure sensiblement le même jusqu'à la période ultime où apparaissent des symptômes d'asphyxie. Nous n'avons pas observé non plus une augmentation des plateaux inspiratoire et expiratoire.

Chez l'homme, dans les deux cas où nous avons eu des phénomènes encéphalo-bulbaires, la respiration *n'a pas subi de modification appréciable*.

TROISIÈME PARTIE

Quelques considérations cliniques

Arrivé au chapitre dernier de l'histoire physiologique de la coronille, telle qu'avec nos faibles ressources nous avons pu l'établir, nous voudrions, pour être moins incomplet, apporter ici quelques faits assurés d'expérimentation clinique.

Malheureusement, si l'action de notre agent médicamenteux sur le cœur nous paraît à peu près hors de doute, en ce qui concerne la grenouille, nous en sommes moins sûr, ainsi qu'on l'a vu, pour ce qui regarde les mammifères, et ce n'est que par une analogie, légitime sans doute, mais non pas étayée sur des preuves palpables, que nous pouvons conclure des vertébrés inférieurs aux vertébrés supérieurs. Le cœur était évidemment l'organe tout indiqué, sur lequel nous pouvions fonder quelque espoir et nous attendre à obtenir quelques résultats. Nous avons, presque chaque fois, dans les observations qui vont suivre, expérimenté l'action de la coronille comparativement à celle de la digitale.

Ces observations, prises pour la plupart dans le service de M. le professeur Bernheim, nous ont été fournies, en ce qui concerne les antécédents des malades, par l'interne du service, M. E. Licht.

Voici le résumé de nos tentatives cliniques :

OBS. I. — Le nommé P... (P.), soixante-six ans, homme de peine, couché au n° 7 de la salle XI, est atteint d'insuffisance mitrale. — Pouls irrégulier, inégal. — Veines du cou dilatées. — Léger pouls veineux. — Souffle au premier temps et à la pointe. — Congestion des bases pulmonaires. — Œdème des membres inférieurs. — Foie hypertrophié. — Artères athéromateuses.

Deux potions de digitale (0,60 centig. d'herbe en infusion) augmentent les urines de 580 c. c. (quantité) et 1018 (densité) à 1770/1010.

Une deuxième série de trois potions de 0 gr. 40 chacune amène les urines à 1100/1010.

Quinze jours plus tard, elles sont à 740/1016. Le malade absorbe alors un gramme de coronille en dix pilules dans l'espace d'une heure.

Le malade se sent mieux dans la journée et repose ; cinq heures après l'ingestion des pilules, il ressent de vives coliques dans la région ombilicale avec gargouillement et expulsion de gaz. Il a, dans la nuit, quatre selles diarrhéiques. Le lendemain matin, les urines sont à 2800/1011 ; le malade se trouve bien, mais, dans la soirée, l'oppression reparait ; dans les jours qui suivent, la quantité des urines diminue ; le malade quitte l'hôpital sans avoir pris de nouvelles pilules.

OBS. II. — S... (F.), soixante-huit ans ; insuffisance mitrale avérée datant de plusieurs années. Toujours la digitale a été efficace chez lui et lui a donné jusqu'à 3800/1013 d'urines.

Le 10 avril 1886, la quantité des urines étant de 250/1017, le malade absorbe en pilules 0 gr. 40 de coronille, et pendant les deux jours qui suivent, les urines remontent à 2900/1015 — 2500/1012. La diurèse s'est maintenue abondante pendant quelques jours.

Deux mois après, il reprend un gramme de coronille, et, à la suite de l'ingestion de cette substance, il ressent des coliques et est pris de diarrhée qui dure toute la nuit ; il a eu sept selles et a perdu presque toutes ses urines.

Il se repose deux jours, puis prend neuf pilules de 0 gr. 10 chacune, et n'éprouve ni coliques ni nausées. — Pas de diarrhée. — Urines :

2000/1012. Le lendemain, il absorbe huit pilules et pour la première fois éprouve, une heure après les avoir ingérées, des nausées, des troubles de la vue, désordres qui durent environ deux heures.

Chez les deux malades dont il vient d'être question, nous avons pris des tracés sphygmographiques, à différentes heures de la journée, et la coronille ne nous a pas paru avoir influencé le pouls d'une manière appréciable dans son rythme, mais il nous a semblé plus ample.

OBS. III. — T... (C.), salle 9, n° 2, plâtrier, trente-deux ans. — Endocardite ancienne, survenue à la suite de rhumatisme chronique. — Œdème des membres inférieurs. — La diurèse, peu abondante, a été à maintes reprises augmentée par l'administration de la digitale, mais celle-ci n'a jamais fait dépasser 1800 cc. à la quantité des urines.

Le 16 avril 1886, il prend 0,40 de coronille en pilules, et le lendemain ses urines sont à 1700/1009.

Le 18 mai, il prend en trois fois, dans l'espace de trois heures, une potion contenant 1 gr. 10 de coronille. Une heure après, il est pris d'une diarrhée aqueuse intense (12 selles dans la journée). Il présente de plus les phénomènes encéphalo-médullaires que nous avons décrits à propos de l'action générale. Presque toutes les urines ont été perdues; le malade estime cette quantité à 2000 cc.; on n'en a conservé que 800 cc./1010; l'œdème diminue. Le lendemain de cet accident, le malade se sent bien mieux, dit-il, qu'il n'a jamais été depuis qu'il est à l'hôpital.

Le 23 juin, on lui donne une dernière fois huit pilules, et il présente des troubles intellectuels dans la soirée; il a eu de plus trois vomissements et trois selles diarrhéiques pendant lesquelles il a perdu une grande quantité d'urine; il en a pu conserver 1250 cc./1008

OBS. IV. — T... (Cl.), salle 9, n° 3, vigneron, soixante-sept ans. — Malade depuis six mois, à son entrée, il est atteint d'affection mitrale, à la suite de rhumatismes articulaires. — Hypertrophie du cœur. — Bruit de galop mitral. — Pouls veineux notable. — Pouls artériel petit, irrégulier, inégal. — Orthopnée très pénible. — Pas de sommeil. — Œdème.

16 mai. — Urines 700/1016. Il prend dix pilules de coronille, et le lendemain matin, on constate chez lui un mieux sensible; il a bien dormi, ce qui ne lui était pas arrivé, dit-il, depuis trois mois; il ressent un bien-

être général, l'oppression et l'œdème ont diminué, la première surtout. Il a eu quelques nausées et quatre selles diarrhéiques, puis coliques très vives. — Urines : 2250/1010; en a perdu.

L'état général continue à être meilleur, et la diurèse assez abondante. Le malade quitte l'hôpital.

Voilà évidemment quatre cas dans lesquels il est possible de noter des faits favorables à la coronille; dans chacun d'eux la diurèse a été par elle très notablement augmentée; dans le premier et dans le dernier, il s'est produit en outre des effets calmants assez curieux. Si à côté de cela on a constaté des troubles du côté des centres, c'est sans doute parce que la dose a été trop forte. Quant aux effets éméto-cathartiques, ils sont assez constants, et dans toutes les autres observations que nous ne donnerons pas en détail, puisque les cas qu'elles rapportent ne sont pas du tout favorables à l'expérimentation, ils se sont montrés à peu près chaque fois. Ajoutons qu'ils n'ont en somme rien qui doive faire proscrire l'usage de la coronille; ils pourraient au contraire rendre des services dans des cas, par exemple d'urgence absolue, en aidant, par une utile dérivation sur le tube intestinal, à la déplétion de l'organisme inondé par la sérosité. Maintenant, tous ces effets si complexes sont-ils dûs au principe actif lui-même ou à des principes résineux et drastiques qui s'y trouveraient mêlés? La substance que nous avons employée n'est pas encore isolée à l'état de pureté, ce qui, pour l'observation des faits cliniques, ne laissent pas que d'ajouter à la difficulté du sujet.

La coronille a été expérimentée chez d'autres malades encore, qui n'étaient pas porteurs d'affection mitrale.

Nous avons essayé son action chez un jeune homme atteint d'une insuffisance aortique énorme; ce malade était réfractaire à l'action de la digitale et de la scille; la coronille a échoué à son tour.

Chez trois cirrhotiques, elle n'a pas été plus heureuse, sauf cependant

chez l'un d'eux pendant quelques jours, mais ses effets ont été inférieurs à ceux de la scille.

Enfin, disons pour terminer quelques mots du mode d'administration de la coronille chez l'homme. C'est presque toujours en pilules que nous l'avons fait prendre. Deux fois nous avons essayé d'une potion, mais outre que sous cette forme l'amertume de la substance est à peine supportable, des nausées se sont produites rapidement, et elle n'a pas été tolérée.

On l'a essayée aussi deux fois en injection hypodermique (solution aqueuse). Mais l'injection est douloureuse, produit de l'engourdissement de la partie du corps où elle a été faite, et a produit une fois un phlegmon.

C'est donc la forme pilulaire qui doit être préférée.

Que conclure de tout cela, sinon que ces données incomplètes ne suffisent pas pour faire entrer définitivement la coronille dans le domaine thérapeutique, ou l'en faire rejeter absolument? Dans la foule des faits complexes qui se sont présentés à notre observation, nous avons pu démêler quelque action utile à côté d'inconvénients assez graves; l'une mérite bien, à notre sens, qu'on travaille à éviter les autres, et qu'on expérimente sérieusement en clinique un médicament qui a peut-être, la chimie lui ayant donné toute la pureté désirable, un brillant avenir devant lui.

Conclusions.

Nous avons à la suite de chacun des chapitres précédents exposé les conclusions détaillées des résultats que nous avons obtenus ; nous n'avons plus qu'à en donner le résumé :

I. — La coronille, après avoir graduellement diminué la contractilité du muscle, sans atteindre spécialement son élasticité, finit par le rendre complètement inexcitable. Ce n'est qu'avec des précautions spéciales qu'on a, au début, une hyperexcitabilité.

II. — Les nerfs sont atteints avant le muscle : les nerfs sensitifs d'abord, les nerfs moteurs ensuite.

La paralysie de ceux-ci présente une marche centrifuge.

III. — L'action de la coronille ne se manifeste sur les muscles et sur les nerfs qu'à dose toxique.

IV. — Le cœur de la grenouille est influencé ainsi que celui des mammifères : cette influence qui peut aller jusqu'à l'arrêt en systole, suivant les doses, est due, pour la grenouille, à une action principale, primitive sur le muscle cardiaque, et à une action secondaire sur les nerfs qui s'y rendent. Pour les mam-

mifères, les centres sont atteints les premiers, l'action sur le cœur lui-même est secondaire.

V. — L'action sur les centres nerveux est antérieure à celle que l'on observe sur les nerfs et sur les muscles, et gagne le cerveau après la moelle, en allant de bas en haut.

VI. — Sur la respiration, pas d'action spéciale.

VII. — Il nous est impossible, d'après notre expérimentation peu étendue, de poser des conclusions définitives sur l'emploi de la coronille en clinique.

Vu, le 28 juillet 1886,
Le Président de thèse,
ED. LALLEMENT.

Vu et permis d'imprimer,
Nancy, le 28 juillet 1886,
Le Recteur,
M. MOURIN.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	1
DIVISION	7
I. CARACTÈRES BOTANQUES DE LA PLANTE	9
II. CARACTÈRES CHIMIQUES DE SON EXTRAIT	11
PREMIÈRE PARTIE	13
ACTION GÉNÉRALE ET DOSES.	13
ACTION SUR LES TISSUS.	19
— MUSCLES.	19
— NERFS.	24
— LA MOELLE ET LE CERVEAU.	26
DEUXIÈME PARTIE	29
ACTION SUR LES ORGANES.	29
I. CIRCULATION	29
CŒUR DE LA GRENOUILLE	30
CŒUR DES MAMMIFÈRES.	39
II. RESPIRATION.	44
TROISIÈME PARTIE	47
QUELQUES CONSIDÉRATIONS CLINIQUES.	47
CONCLUSIONS.	53

NANCY, IMPRIMERIE NOUVELLE, 15, RUE DE SERRE
